SYNTHESE EINIGER α-AMINOKETONE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN.

ACAD. LIBRARY BIBL.

Von

Friedrich L. Hahn

aus Öls in Schlesien.

Tag der Promotion: 25. Februar 1911.

52

Referenten:
Geheimrat Professer Dr. Gabriel.
Geheimrat Professor Dr. Nernst.

Druck von Carl Hinstorffs Buchdruckerei, Rostock i. M.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0205

α-Aminoketone sind bis jetzt hauptsächlich auf drei Wegen dargestellt worden: Durch Einwirkung von Ammoniak auf α-Halogenketone, ferner durch Reduktion von Isonitrosoketonen, und endlich durch Kondensation von α-Halogenketonen mit Phtalimidkalium und Abspaltung des Phtalsäurerestes. Vor drei Jahren hat Gabriel[1] eine weitere Methode angegeben, die auf der Einführung von Phtalyl-glycylchlorid in den Benzolkern mit Hilfe von Aluminiumchlorid beruht.

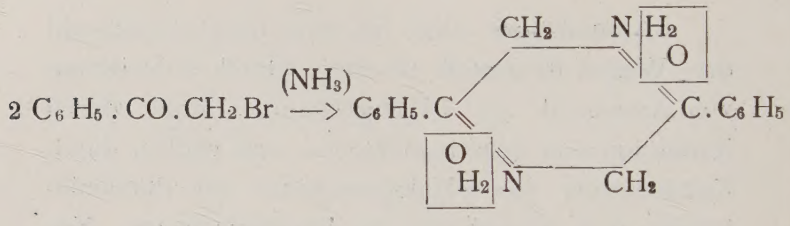
Die erste Methode, die ja sonst zum Ersatz von Halogen durch die NH_2-Gruppe allgemein angewendet wird, ist in diesem Falle nur sehr beschränkter Anwendung fähig, da die α-Aminoketone in alkalischer Lösung meist unbeständig sind und Kondensationsprodukte liefern, von denen sich nur die Dihydropyrazine wieder zu den Aminen aufspalten lassen.

Am besten untersucht ist der Verlauf der Umsetzung beim ω-Brom-aceto-phenon, womit sich S. Gabriel[2] eingehend beschäftigt hat.

Nach seinen Angaben entsteht bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Brom-acetophenon ein Diphenyl-dihydro-pyrazin, das beim Kochen seiner salzsauren Lösung unter Wasser-

1) Ber. 40, 2649 (1907).
2) Ber. 41, 1132, 1144 (1908).

aufnahme im ω-Amino-aceto-phenon-chlorhydrat übergeht. Primär war vielleicht das freie Aminoketon entstanden.



Ferner haben durch direkte Einwirkung von Ammoniak auf ω-Chlor-aceto-brenzcatechin die Höchster Farbwerke[1] das ω-Amino-aceto-brezcatechin erhalten.

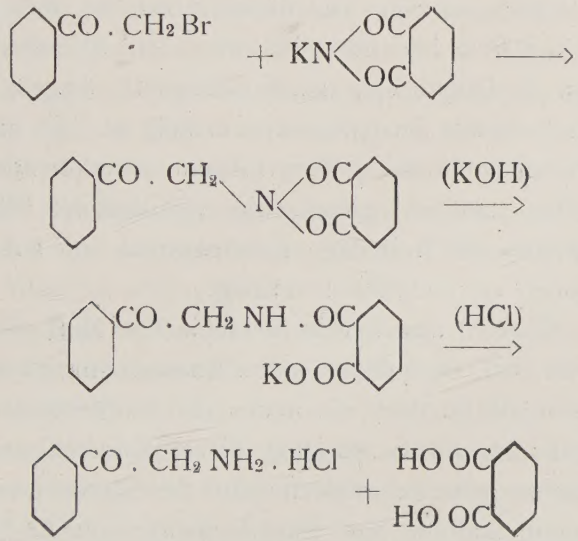
Isonitrosoketone sind zuerst von Claisen und Manasse[2] durch Einwirkung von Amylnitrit und Natriumäthylat auf Ketone dargestellt worden. Die Reduktion zu den entsprechenden Aminen kann durch Zinnchlorür in salzsaurer Lösung[3] oder durch Zinkstaub und Essigsäure[4] erfolgen. Nach den Angaben Gabriels ist das Verfahren gut brauchbar zur Gewinnung des Zinndoppelsalzes, des salzsauren Amino-aceto-phenons. Will man dagegen letzteres in reinem Zustande isolieren, so erhält man bei der Ausfällung des Zinns durch Schwefelwasserstoff sehr grosse Flüssigkeitsmengen, was zu Unbequemlichkeiten und schlechten Ausbeuten Veranlassung gibt.

---

1) D. R. P. 155632 Chem. Zentr. Bl. 1904, II 1487.
2) Ber. 22, 527 (1889).
3) Braun und Meyer l. c.; Gabriel l. c.
4) Angeli, Gaz. Chim. It. 23 (2), 349.

Immerhin ist diese Methode vielfach angewandt worden; in neuerer Zeit haben z. B. A. Pictet und A. Gams[1] auf diesem Wege das ω-Amino-aceto-veratronchlorhydrat aus Isonitroso-veratron erhalten; doch können die Angaben, die sie über diesen Körper machen, nicht bestätigt werden (siehe den experimentellen Teil).

Als die beste Darstellungsweise für reines Amino-aceto-phenon-chlorhydrat bezeichnet Gabriel die Synthese mittels Phtalimidkaliums, die er zuerst zur Reindarstellung von primären Aminen angewandt hat.[2] Der Reaktionsverlauf ergibt sich aus folgendem Schema:



1) Ber. 42, 2943 (1909).

2) Ber. 20, 2225 (1887). Vergl. auch Gödeckemeyer Ber. 21, 2687 (1888).

Auf dem gleichen Wege hat Gabriel[1] auch reines Amino-aceton-chlorhydrat erhalten.

Noch ein Spezialfall sei angeführt: Die Farbwerke vorm. Friedrich Bayer[2] gelangen zum ω-Amino-aceto-brenzcatechin durch Kondensation von Hippurylchlorid mit Veratrol und Erhitzen des entstehenden ω-Benzamino-aceto-veratrons mit Mineralsäuren. Dabei werden beide Methoxylgruppen und die Benzoylgruppe abgespalten und man erhält Amino-aceto-brenzcatechin.

Bemerkenswert ist, dass dieses α-Aminoketon, das in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht beschrieben wurde, in *freiem Zustande beständig* ist. Im experimentellen Teil dieser Arbeit ist über einen zweiten Fall berichtet, bei dem ein α-Aminoketon nicht die Dihydro-pyrazin-Kondensation eingeht, sondern in freiem Zustande existenzfähig ist. Es handelt sich dabei um das p-Oxy-ω-Amino-aceto-phenon. Es scheint, als ob gleichzeitig vorhandener Phenolcharakter die freiwillige Kondensation von α-Aminoketonen zu verhindern vermag.

Obwohl also bereits verschiedene Methoden bekannt sind, nach denen sich α-Aminoketone darstellen lassen, dürfte doch ein neues und empfehlenswertes Verfahren zur Gewinnung dieser Körperklasse von Interesse sein; liefert doch selbst die Synthese mittelst Phtalimidkalium nur eine Ausbeute von 25 % der Theorie an ω-Amino-aceto-phenon (auf Acetophenon berechnet). —

1) Ber. 35, 3805 (1902).
2) D. R. P. 189483; Chem. Zentr. Bl. 1907 II 2004.

Als gegebenes Ausgangsmaterial für eine Synthese von α-Aminoketonen können die leicht zugänglichen α-Halogenketone gelten. Da die direkte Umsetzung mit Ammoniak aus den bereits angeführten Gründen nicht möglich ist, *so muss die Einführung der Aminogruppe auf einem Wege geschehen, auf dem niemals freies Aminoketon bezw. alkalische Reaktion auftritt*; diesen Anforderungen entspricht auch die Phtalimidmethode.

Die vorliegende Arbeit, die auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. C. Mannich unternommen wurde, beschäftigt sich mit Versuchen, *zum Austausch des Halogens der α-Halogenketone gegen die Aminogruppe das Hexamethylentetramin zu verwenden.* Diesem Gedanken liegt eine Beobachtung von Delépine[1] zugrunde, der feststellte, dass reaktionsfähige Halogenkörper sich in Chloroformlösung an Hexamethylentetramin addieren und dass diese Additionsprodukte bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure Chlorhydrate von Aminen liefern (neben Chlorammonium und Methylen-diäthyläther).

Delépine hat auf diesem Wege z. B. Benzylchlorid in Benzylamin übergeführt.

Schon die ersten Versuche zeigten, dass α-Halogenketone ausserordentlich glatt mit Hexamethylentetramin reagierten. Es wurden zunächst ω-Chlor- und Brom-acetophenon sowie Derivate derselben mit Hydroxyl- und Methoxyl-Gruppen im Kern unter-

---

1) C. r. d. l'Acad. des sciences 120, 501 (1895).
„ „ „ 124, 292 (1897).

sucht. Bei fast allen konnten durch Stehenlassen in Chloroformlösung bei Zimmertemperatur kristallisierte Additionsprodukte mit Hexamethylentetramin erhalten werden. Der dabei verlaufende Prozess lässt sich durch folgende Gleichung veranschaulichen:

$$C_6H_5 . CO . CH_2Cl + N_4(CH_2)_6 =$$
$$C_6H_5 . CO . CH_2[N_4(CH_2)_6]Cl.$$

Wo die Chlorkörper zu langsam reagierten, wurden sie in die entsprechenden Jodide übergeführt, was sich durch Behandeln mit Jodkalium in einer Lösung von wässrigem Methylalkohol oder wässrigem Aceton leicht bewerkstelligen liess. Zuletzt wurde meist nach einer kürzlich von Finkelstein[1] gegebenen Vorschrift (Anwendung von Natriumjodid in wasserfreiem Aceton) gearbeitet. Ganz allgemein zeigte sich, dass die Chloride ziemlich langsam und oft nur unvollkommen reagierten, die Bromide weit schneller und mit besserer, meist quantitativer Ausbeute; die Jodide lieferten schon in wenigen Stunden quantitative Ausbeuten.[2]

Nicht geeignet erwies sich ω-Chloraceto-brenzcatechin, dessen Phenolhydroxyle mit Hexamethylentetramin unter Salzbildung reagierten. Diese Schwierigkeit konnte umgangen werden, indem die Hydroxyle acetyliert oder methyliert wurden, worauf glatt Addition an Hexamethylentetramin eintrat. So-

---

1) Ber. 43, 1528 (1910).

2) Vergl. auch Hans Thacher Clarke, Journ. Chem. Soc. London 97, 416. Chem. Zentr. Bl. 1910, I, 1619.

wohl aus dem Acetyl- wie aus dem Methylderivat konnte das entsprechende Aminoketon das ω-Amino-aceto-brenzcatechin erhalten werden.

Kristallisierte Additionsprodukte mit Hexamethylentetramin wurden aus folgenden α-Halogenketonen erhalten: ω-Chlor-aceto-phenon, ω-Brom-aceto-phenon, p-Methoxy-ω-Chlor-aceto-phenon, ω-Chlor-aceto-brenzcatechin-diacetat, ω-Jod-aceto-brenzcatechin-diacetat und ω-Brom-aceto-veratron, das durch Bromieren von Veratron dargestellt wurde. Kristallisierte Additionsprodukte lieferten ferner Monochlor-aceton und Monojod-aceton.[1]

Alle so erhaltenen Additionsprodukte sind weisse kristallinische Körper von salzartigem Charakter, die in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in anderen indifferenten organischen Lösungsmitteln nicht löslich sind. Ihre wässrige Lösung reagiert sauer und enthält alles Halogen in ionisiertem Zustande. Es empfiehlt sich nicht, sie umzukristallisieren, da sie in Lösung wenig haltbar und nur unvollkommen wieder abzuscheiden sind. Meist zersetzen sie sich auch langsam in festem Zustande, besonders beim Erwärmen, so dass alle Schmelzpunktsangaben sehr von der Art des Erhitzens abhängen und nur bei schnellem Arbeiten einigermassen konstante Werte gefunden werden. Waren die Ausgangsmaterialien rein, so sind auch die Additionsprodukte nach dem Auswaschen mit Chloroform und Äther ohne weiteres analysenrein.

---

1) Scholl und Matthaiopoulos Ber. 29, 1555 (1896).

Garnicht oder unbefriedigend verlief die Addition von Hexamethylentetramin an Derivate des ω-Halogen-aceto-pyrogallols. Ein Monobromkörper, der durch Bromieren von Aceto-pyrogallol trimethyläther erhalten wurde, reagierte bei 14 tägigem Stehen nicht mit Hexamethylentetramin obgleich er das Brom wahrscheinlich in der Seitenkette enthält. ω-Jod-aceto-pyrogallol-triacetat gibt zwar mit Hexamethylentetramin ein Additionsprodukt in guter Ausbeute; es ist aber harzig und wird erst allmählich fest, aber nicht kristallinisch.

Ferner wurden zwei zyklische Ketone in den Kreis der Untersuchungen gezogen. Bromcampher war mit Hexamethylentetramin, nicht in Reaktion zu bringen; die Reaktionsträgheit des Bromatoms in dieser Verbindung zeigte sich auch darin, dass es nicht gelang, sie in das entsprechende Jodid zu verwandeln.

α-Brom-cyclo-hexanon[1] endlich lieferte, in Chloroformlösung mit Hexamethylentetramin zur Reaktion gebracht, bromwasserstoffsaures Hexamethylentetramin, ein Beweis dafür, dass auch Ketone mit sehr reaktionsfähigem Halogenatom nicht immer zu dieser Addition fähig sind.

Die Aufspaltung der Additionsprodukte zu Salzen von Aminoketonen bereitete weit grössere Schwierigkeiten als ihre Darstellung; diese treten anscheinend daher ein, dass der bei der Hydrolyse des Hexamethylen-tetramins entstehende Formaldehyd sich mit den Aminen kondensiert.

1) Kötz, Ann. 358, 183.

Eine von Delépine benutzte Methode: Destillation mit der berechneten Menge Alkohol und starker wässriger Salzsäure lieferte nur harzige braune Massen, aus denen nichts Brauchbares isoliert werden konnte. Nach vielen Versuchen führte schliesslich die Anwendung eines grösseren Überschusses von Alkohol und 38prozentiger Salzsäure in der Kälte zum Ziel. Die Spaltung ist dann in etwa drei Tagen beendet. Sie verläuft nach der Gleichung:

$$C_6H_5 . CO . CH_2 [N_4 (CH_2)_6] Cl + 12\, C_2H_5 OH + 3\, HCl$$

$$C_6H_5 . CO . CH_2 NH_2 . HCl +$$

$$3\, NH_4 Cl + 6\, CH_2 \begin{matrix} OC_2H_5 \\ OC_2H_5 \end{matrix}$$

Mit Hilfe dieser Methode konnten aus allen kristallisierten Additionsprodukten die entsprechenden Amine erhalten werden; beim Aminoaceton überwogen jedoch die erwähnten Kondensationsprodukte so stark, dass nur einige Kristalle des Chlorhydrats erhalten wurden. In allen anderen Fällen waren die Ausbeuten befriedigend: beim ω-Amino-aceto-phenon-chlorhydrat z. B. 70—75 % der Theorie (auf Brom-aceto-phenon).

Ferner wurde versucht, zur Bindung des bei der Spaltung der Additionsprodukte auftretenden Formaldehyds Natriumbisulfit zu verwenden; dieses Verfahren ist anwendbar bei solchen Basen, die in freiem Zustande beständig sind und daher aus sauren Lösungen durch Ammoniak ausgefällt werden

können, z. B. beim ω-Amino-aceto-brenzcatechin, bietet jedoch keine besonderen Vorteile. Bei einem Versuche, das Additionsprodukt aus ω-Brom-acetophenon und Hexamethylentetramin durch Stehenlassen mit Natriumbisulfitlösung zu spalten, schied sich merkwürdigerweise aus der sauren Lösung das Diphenyl-dihydro-pyrazin aus.

Experimenteller Teil.

ω-Chlor-aceto-phenon und Hexamethylentetramin.

$C_6 H_5 . CO . CH_2 [N_4 (CH_2)_6] Cl.$

Eine Lösung von 15 g Chlor-aceto-phenon in wenig Chloroform und eine Lösung von 16 g Hexamethylentetramin in 160 ccm Chloroform wurden zusammengegossen. Nach 12 Stunden hatten sich 20 g Additionsprodukt als weisses, feinkristallinisches Pulver ausgeschieden, nach weiteren 2 Tagen noch etwa 5 g. Die erste Kristallisation schmolz bei 145°. Sie wurde ohne weitere Reinigung analysiert.

Analysen:

0,1586 g Subst. gab. 0,3318 g CO_2 u. 0,0913 g H_2O
0,1282 g „ „ 21,2 ccm N (19°; 760 mm)[1]
0,1468 g „ brauchten 4,8 ccm n/10 $AgNO_3$-Lös. (Volhard).

Berechnet für $C_{14} H_{19} ON_4 Cl$:	Gefunden:
C = 57,02 %	57,06 %
H = 6,50 „	6,44 „
N = 19,02 „	19,08 „
Cl = 11,76 „	11,59 „

1) Alle Stickstoffbestimmungen über 33%iger Kalilauge.

ω-Brom-aceto-phenon und Hexamethylentetramin.

$C_6H_5 . CO . CH_2 [N_4(CH_2)_6] Br.$

Das Additionsprodukt wurde aus 20 g Brom-aceto-phenon und 16 g Hexamethylentetramin in der beim Chlor-Additionsprodukt beschriebenen Weise hergestellt; die Reaktion verläuft rascher als bei der Chlorverbindung. Ausbeute: nach 3 Stunden etwa 80%, nach 12 Stunden quantitativ. Schmelzp. 165°.

Analysen:

0,1190 g Subst. gab. 17,4 ccm N (20°; 746 mm)
0,1362 g „ „ 0,0754 g AgBr.

Berechnet für $C_{14}H_{19}ON_4Br$:	Gefunden:
N = 16,52 %	16,73 %
Br = 23,58 „	23,56 „

ω-Amino-aceto-phenon.

Chlorhydrat.

30 g Additionsprodukt aus Chlor-aceto-phenon und Hexamethylentetramin werden fein zerrieben und mit einem wieder erkalteten Gemisch von 30 ccm 38%iger Salzsäure und 240 ccm Alkohol übergossen. Man schüttelt das Gemisch zunächst gelegentlich um; dabei geht das Additionsprodukt allmählich in Lösung, und an seiner Stelle scheidet sich Chlorammonium

aus. Gleichzeitig tritt der Geruch des Methylendiäthyläthers auf. Wenn die Mischung 3 Tage bei Zimmertemperatur gestanden hat, ist die Spaltung beendet. Man saugt dann das Chlorammonium ab (15 g, Theor. 16 g), wäscht es mit Alkohol nach und destilliert das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne ab. Den Rückstand löst man auf dem Wasserbade in 4 ccm Wasser und lässt kristallisieren. Die Lösung erstarrt sehr langsam zu einem Kristallbrei. Man saugt ab, wäscht mit wenig eiskaltem Wasser, dann mit Alkohol und Äther nach. So erhält man 9—10 g Amino - aceto - phenon - chlorhydrat. Noch einmal umkristallisiert, ist das Material analysenrein.

Die Mutterlauge von der ersten Kristallisation enthält 1 g Chlorammonium und noch 2—3 g Amino-aceto-phenon-chlorhydrat. Man kann dieses gewinnen, indem man sie auf dem Wasserbade bis zur Sirupkonsistenz eindunstet, dann mit Aceton anreibt, mit siedendem Alkohol auszieht und von dem Ungelösten abfiltriert.

Das so hergestellte Amino-aceto-phenon-chlorhydrat hat die in der Literatur angegebenen Eigenschaften.[1] Es schmilzt bei 186—187 ° unter Aufschäumen zu einer dunkelroten Flüssigkeit. Der Schmelzpunkt des Pikrates lag bei 175 °, der des Chloroplatinats über 200 °, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben.

Analysen:

0,1586 g Substanz gaben 0,3248 g CO_2 und 0,0854 g H_2O.

1) Gabriel l. c.

0,2384 g Substanz gaben 15,4 ccm N (19 °; 762 mm).

0,1772 g Substanz brauchten 10,3 ccm n/10 $AgNO_3$ - Lösung.

Berechnet für $C_8H_{10}ONCl$:	Gefunden:
C = 55,85 %	55,94 %
H = 6,02 „	5,87 „
N = 8,14 „	8,16 „
Cl = 20,61 „	20,66 „

Bromhydrat.

Das Bromhydrat erhält man, wenn 7 g Bromaceto - phenon - Hexamethylentetramin mit 25 g 25 prozentiger Bromwasserstoffsäure und 100 ccm Alkohol durch dreitägiges Stehenlassen gespalten werden. Das sich bildende Bromammonium (4 g) bleibt hierbei gelöst. Wenn man im Vakuum eintrocknet und den Rückstand aus 6 ccm Wasser umkristallisiert, so erhält man 1,5 g bromwasserstoffsaures Amino-aceto-phenon.

Die noch in der Mutterlauge verbliebenen 2 g konnten vom Bromammonium nicht getrennt werden, sondern wurden durch Schütteln der Lösung mit frisch gefälltem Chlorsilber (aus 4 g $AgNO_3$) in das Chlorid übergeführt und dann in der oben angegeben Weise isoliert.

Das Bromhydrat war noch unbekannt. Es schmilzt unter denselben Erscheinungen wie das Chlorid bei 217—218 °.

In warmem Wasser ist es fast in jedem Verhältnis, in kaltem etwa 1 : 4 löslich; in Alkohol ist es ziemlich leicht, in anderen organischen Solventien nicht löslich.

Analysen:

I. 0,1374 g Substanz brauchten 6,4 ccm n/10 $AgNO_3$ - Lösung.

II. 0,1658 g Substanz brauchten 7,65 ccm n/10 $AgNO_3$ - Lösung.

Berechnet	Gefunden:
für $C_8H_{10}ONBr$:	
37,01 % Br.	I. 37,24 %
	II. 36,89 „

Da Brom-aceto-phenon leichter zugänglich ist als Chlor-aceto-phenon und sich überdies schneller und vollkommener an Hexamethylentetramin addiert, empfiehlt sich für präparative Zwecke folgendes Verfahren:

Man behandelt 35 g Additionsprodukt aus Brom-aceto-phenon und Hexamethylentetramin wie beim Amino-aceto-phenon-chlorhydrat angegeben. Es fällt reines Chlorammonium aus, und man erhält bei der weiteren Aufarbeitung etwa 15 g eines Salzes, das aus ungefähr 90 % bromwasserstoffsaurem und 10 % salzsaurem Amino-aceto-phenon besteht. Für viele Zwecke, z. B. zur Darstellung des unten beschriebenen Urethans, ist dieses Gemisch direkt verwendbar.

ω-Carbäthoxy-amino-aceto-phenon.

$$CO \cdot CH_2 NH \cdot COOC_2 H_5$$

2 g Amino-aceto-phenon-bromhydrat werden in 20 ccm Wasser gelöst und 1,5 g Chlorkohlensäureester hinzugegeben. Man rührt kräftig mit der Turbine und trägt 3 g Natriumbicarbonat ein. Das Urethan kristallisiert nach einiger Zeit in grossen Kristallen aus. Es ist in allen organischen Solventien sehr leicht löslich und zeigt beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol grosse Neigung, ölig herauszukommen. Zur Reinigung kann man es im Vakuum destillieren (Siedepunkt bei 12 mm Druck 195 °) oder in Alkohol lösen, soviel Wasser hinzufügen, als ohne bleibende Trübung möglich ist, und dann in einen schwach evakuierten Schwefelsäure-Exsikkator setzen. Der Alkohol verdunstet langsam, und das Urethan scheidet sich in gleichem Masse ab. Es kristallisiert in zwei Formen: grosse rhomboedrische Platten und lange feine sich verfilzende Nadeln. Damit hängt es anscheinend zusammen, dass der Schmelzpunkt sehr unscharf ist. Es erweicht gegen 50 ° und schmilzt erst bei 56 °. — In konzentrierter Schwefelsäure ist es unzersetzt löslich. Giesst man diese Lösung in Eiswasser, so bildet sich eine Emulsion, die bald zu feinen Nädelchen erstarrt; diese schmelzen jetzt nach dem Trocknen ziemlich scharf bei 58 °.

Analysen:

0,1408 g Substanz gaben 0,3280 g CO_2 und 0,0828 g H_2O.

0,1450 g Substanz gaben 8,8 ccm N (23 °; 753 mm).

Berechnet für $C_{11}H_{13}O_3N$:	Gefunden:
C = 63,73 %	63,53 %
H = 6,32 „	6,58 „
N = 6,76 „	6,79 „

ω-Carbäthoxyamino-methyl-phenyl-carbinol.

$CH(OH) \cdot CH_2NH \cdot COOC_2H_5$

Im Gegensatz zum Amino-aceto-phenon, das bei der Reduktion den Stickstoff als Ammoniak abspaltet,[1] liess sich die vorstehend beschriebene Verbindung zu dem entsprechenden sekundären Alkohol reduzieren, wie dies kürzlich A. Pictet und A. Gams[2] auch für andere acylierte Amino-aceto-phenone nachgewiesen haben.

Es wurden 3 g Carbäthoxyamino-aceto-phenon in 30 ccm Alkohol gelöst und bei 60—70° mit 20 g 5%igem Natriumamalgan reduziert; dabei wurde die Lösung durch allmähliche Zugabe von 2,2 ccm Eisessig stets neutral gehalten. Beim Eingiessen der

1) Gabriel und Eschenbach Ber. 30, 1126 (1897).
2) Ber. 42, 2943 (1909); 43, 2384 (1910).

Lösung in Wasser fiel eine flockige Masse aus, die abgesaugt und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Nach dem Trocknen war sie fest, etwas harzig und klebrig. Man löste in etwa 10 ccm warmem Essigester und fügte vorsichtig soviel Petroläther hinzu, als ohne bleibende Trübung möglich war. Beim Erkalten kristallisierten 0,6 g weisse Schüppchen, die aus sehr wenig Essigester umkristallisiert wurden und dann bei 86° schmolzen.

Analysen:

0,1294 g Substanz gaben 0,2994 g CO_2 und 0,0862 g H_2O.

0,1290 g Substanz gaben 7,5 ccm N (20°; 754 mm).

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_{15}O_3N$:	
C = 63,12 %	63,10 %
H = 7,23 „	7,45 „
N = 6,70 „	6,60 „

p-Metoxy-ω-chlor-aceto-phenon und Hexamethylentetramin.

$CH_3O.C_6H_4.CO.CH_2[N_4(CH_2)_6].Cl.$

18 g p-Methoxy-ω-chlor-aceto-phenon [1] werden in wenig Chloroform gelöst und dazu 16 g Hexamethylentetramin in 160 ccm Chloroform gegeben. Die Mischung bleibt gut verkorkt stehen. Nach zwei

1) Kunckell, Ber. 30, 1715 (1897).

Tagen haben sich 16 g Additionsprodukt ausgeschieden (50 % der Theorie). Lässt man die Lösung im Vakuumexsikkator langsam eindunsten, so kann man noch etwa 8 g etwas weniger reines Produkt gewinnen (zusammen 75 % der Theorie). Die erste Ausscheidung ist ohne weiteres analysenrein. Schmelzpunkt 170°.

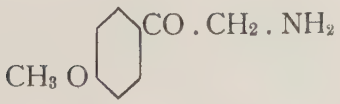
Analysen:

0,1168 g Substanz gaben 17,6 ccm N (20°; 767 mm).

0,1176 g Substanz gaben 0,0530 g Ag Cl.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{15}H_{21}O_2N_4Cl$:	
N 17,26 %	17,42 %
Cl 10,92 „	11,14 „ .

p-Methoxy-ω-amino-aceto-phenon.



16 g des vorstehend beschriebenen Additionsproduktes werden mit einer kalten Mischung aus 16 ccm 38 %iger Salzsäure und 125 ccm Alkohol übergossen. Man schüttelt zunächst gelegentlich um und lässt dann drei Tage stehen. Darauf saugt man von dem ausgeschiedenen Chlorammonium ab (7,5 g, theor. 8 g), wäscht mit Alkohol nach und destilliert

im Vakuum das Lösungmittel bei möglichst niedriger Temperatur ab. Den Rückstand löst man auf dem Wasserbade in 3 ccm Wasser und lässt kristallisieren. Man erhält so 6 g salzsaures Salz. In der Mutterlauge verbleiben noch etwa 1,5 g, die durch Verdunsten der Lösung bis zur Sirupkonsistenz und Anreiben mit Aceton gewonnen und durch Kristallisation aus siedendem Alkohol vom Chlorammonium getrennt werden können. Durch einmaliges Umkristallisieren aus wenig Wasser wird das Salz analysenrein. Es schmilzt bei 197° unter Aufschäumen zu einer dunkelroten Flüssigkeit.

In seinen Eigenschaften ist das Salz ein völliges Analogon des salzsauren Amino-aceto-phenons. Es ist in warmem Wasser äusserst leicht, in kaltem leicht, in Alkohol ziemlich leicht löslich, in anderen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich.

Analysen:

0,1720 g Substanz gaben 0,3380 g CO_2 und 0,0918 g H_2O.

0,1028 g Substanz gaben 6,2 ccm N (20°; 757 mm).

0,1232 g Substanz brauchten 6 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung.

Berechnet für $C_9H_{12}O_2NCl$:	Gefunden:
C = 53,58%	53,60%
H = 5,99 „	5,97 „
N = 6,95 „	6,89 „
Cl = 17,59 „	17,66 „ .

Macht man die wässrige Lösung des Salzes mit Ammoniak schwach alkalisch, so färbt sie sich carmoisinrot, bleibt aber zunächst klar, allmählich trübt sie sich, und über Nacht erstarrt sie zu einem Brei von orangefarbenen Nädelchen; es tritt offenbar ebenso wie beim Amino-aceto-phenon die Bildung eines Diphenyl-dihydro-pyrazins ein, das sich auch wieder in das entsprechende Aminoketon-chlorhydrat zurückverwandeln liess. Zu diesem Zwecke wurden die Nadeln abgesaugt, ausgewaschen und mit Salzsäure übergossen; sie färbten sich dabei rotviolett und verwandelten sich in eine harzige Masse, die jedoch beim Erwärmen fast völlig mit rotgelber Farbe in Lösung ging. Man filtrierte von dem Rückstande ab und liess die Lösung auf dem Wasserbade eindunsten, dabei wurde sie fast farblos. Der Rückstand kristallisierte aus wenig Alkohol in glänzenden weissen Blättchen, die für sich und im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial bei 197° unter Rotfärbung schmolzen.

p-Oxy-ω-amino-aceto-phenon.

2 g salzsaures p-Methoxy-ω-amino-aceto-phenonchlorhydrat werden im Einschlussrohr mit 2 ccm 38 % iger Salzsäure zwei Stunden auf 160—170° erhitzt. Nach dem Erkalten herrscht in der Bombe

starker Druck (Chlormethyl). Das Reaktionsprodukt bildet eine dunkel gefärbte strahlig-kristallinische Masse, die mit warmem Wasser fast völlig in Lösung geht. Die braune Lösung wird mit Tierkohle einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und dann filtriert; sie ist jetzt völlig farblos. Man dunstet sie auf dem Wasserbade ein und kristallisiert den Rückstand einmal aus Alkohol um; die Substanz ist dann analysenrein. Sie bildet weisse Blättchen, die bei 242° unter Aufschäumen und Rotfärbung schmelzen und in Wasser leicht, in Alkohol ziemlich schwer, in Aceton spurenweise, in anderen organischen Solventien nicht löslich sind.

Analysen.

0,1662 g Substanz gaben 0,3106 g CO_2 und 0,0766 g H_2O.

0,1626 g Substanz gaben 10,2 ccm N (19°; 767 mm).

0,1526 g Substanz brauchten 8,05 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung.

Berechnet	Gefunden:
für $C_8H_{10}O_2NCl$:	
C = 51,19 %	50,97 %
H = 5,37 „	5,16 „
N = 7,47 „	7,29 „
Cl = 18,90 „	18,70 „

Im Gegensatz zu der Methoxyverbindung ist die freie Oxybase beständig und kann durch Ammoniak aus ihren Salzen abgeschieden werden.

Wird die konzentrierte wässrige Lösung mit Ammoniak gerade alkalisch gemacht, so färbt sie

sich rosa und es tritt *sofort* eine reichliche Ausscheidung von perlmuttglänzenden, rosa gefärbten Blättchen ein. Nach dem Absaugen, Auswaschen und Trocknen im Exsikkator lösen sie sich leicht in kalten verdünnten Säuren zu einer farblosen und in Natronlauge zu einer schwach rosa gefärbten Flüssigkeit. Aus der letzteren fallen auf Zusatz von Chlorammonium allmählich grosse glänzende Blättchen aus. Auch in einem grösseren Überschuss von Ammoniak ist die Substanz merklich löslich.

Aus reinem Salz ausgefällt, ist die Base ohne weiteres analysenrein. Sie ist in Alkohol, Essigester, Chloroform und Aceton sehr wenig löslich. In Wasser löst sie sich bei vorsichtigem Erwärmen leichter und kristallisiert aus dieser Lösung beim Erkalten zum Teil wieder aus. Bei längerem Erhitzen tritt Zersetzung unter Abscheidung von gelbbraunen Öltropfen ein.

Analysen:

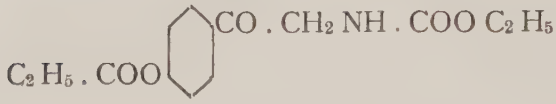
0,1206 g Substanz gaben 0,2800 g CO_2 und 0,0670 g H_2O.

0,1296 g Substanz gaben 10,8 ccm N (21° und 762 mm).

Berechnet für $C_8 H_9 O_2 NCl$:	Gefunden:
C = 63,54 %	63,32 %
H = 6,00 „	6,22 „
N = 9,27 „	9,57 „

Bei der Verbrennung sublimierten lange gelbe Nadeln an die Wand des Rohres, vielleicht das entsprechende Dihydro-pyrazin.

p-Carbäthoxy-ω-carbäthoxyamino-aceto-phenon.



2 g salzsaures p-Oxy-amino-aceto-phenon (1 Mol.) werden in 10 ccm Wasser gelöst, die Lösung in Eis gekühlt und 10 g 15%ige Natronlauge (3,8 Mol.) hinzugegeben. Dann fügt man 10 ccm Äther und 3 g chlorkohlensaures Äthyl (3,1 Mol.) hinzu und schüttelt andauernd, bis die wässrige Lösung schwach sauer reagiert und der Geruch des Chlorkohlensäure-esters fast verschwunden ist. Man giesst dann die Flüssigkeit in eine Schale, lässt den Äther verdunsten, saugt das ausgeschiedene Reaktionsprodukt ab, wäscht es mit Wasser gut aus und trocknet es im Vakuum über Schwefelsäure. Es bildet feine, weisse, weiche Blättchen vom Schmelzpunkt 85—86°. Sie sind unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther und Ligroin. Zur Analyse wurde die Substanz einmal umkristallisiert, indem ihre Lösung in warmem Essigester mit soviel Petroläther versetzt wurde, als ohne bleibende Trübung möglich war. Es kristallisierten glänzende, weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 85—86°.

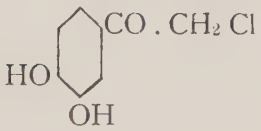
Analysen:

0,1032 g Substanz gaben 0,2152 g CO_2 und 0,0574 g H_2O.

0,1174 g Subst. gaben 5,0 ccm N (22°; 735 mm).

Berechnet für $C_{14}H_{17}O_6N$:	Gefunden:
C = 56,92 %	56,87 %
H = 5,80 „	6,22 „
N = 4,75 „	4,67 „

ω-Chlor-aceto-brenzcatechin.



Da eine genaue Vorschrift für die Herstellung dieses Körpers in der wissenschaftlichen Literatur nur in russischer Sprache zu finden ist,[1] sei hier eine Arbeitsweise angegeben, die von vielen Versuchen die beste und sicherste Ausbeute gab.

100 g Brenzcatechin, 100 g Monochloressigsäure und 100 g Phosphoroxychlorid werden in einem grossen Rundkolben (ca. 5 Liter) mit etwa 10 mm starkem Steigrohr auf ein lebhaft siedendes Wasserbad gebracht. Die Masse schmilzt, färbt sich dunkel, schäumt dann stark auf und es entweicht Chlorwasserstoff in Strömen. Falls Überschäumen droht, entfernt man für einige Zeit vom Wasserbade. *Sobald* (nach etwa ½ Stunde) kein Chlorwasserstoff mehr fortgeht, was sich an der Mündung des Steigrohres sehr gut beobachten lässt, spült man die

1) Dzerzgowski, Journ. der russ. chem. Gesellschaft 25, 276 (1894).

Masse mit ca. 1 Liter siedendem Wasser aus dem Kolben und lässt über Nacht kristallisieren. Man erhält 45 g. Nach weiteren 24 Stunden noch 17 g. Bei wochenlangem Stehen kristallisieren noch einige Gramm.

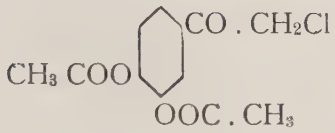
Das Rohprodukt lässt sich aus kochendem Wasser umkristallisieren und dabei mit Tierkohle entfärben.

Der Schmelzpunkt ist der in der Literatur angegebene: 173°.

ω-Chlor-aceto-brenzcatechin u. Hexamethylentetramin.

Bei einem Versuche, diese beiden Stoffe in Reaktion zu bringen, wurden 5 g Chlor-aceto-brenzcatechin in 15 ccm Methylalkohol und 5 g Hexamethylentetramin in 15 ccm Chloroform gelöst und diese Lösungen vermischt. Beim Reiben der Gefässwand fielen fast momentan 6 g weisse körnige Kriställchen aus, später noch etwa 2 g. Die wässrige Lösung des Produktes enthielt jedoch kein ionisiertes Chlor, und bei der Spaltung mit Alkohol und Salzsäure entstand neben Chlorammonium und Methylendiäthyläther nur ein wasserunlöslicher Körper, der sich als Chlor-aceto-brenzcatechin erwies. Die Verbindung ist mithin als Hexamethylentetramin-Salz des Chlor-aceto-brenzcatechins anzusprechen. Um diese Reaktionsmöglichkeit auszuschliessen, wurden zu weiteren Versuchen die Hydroxyle des Chlor-aceto-brenzcatechins durch den Acetylrest verschlossen.

ω-Chlor-aceto-brenzcatechin-diacetat.



Versucht man die Hydroxyle des Chlor-aceto-brenzcatechins durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat zu acetylieren, so wird, wie Voswinkel[1] gezeigt hat, auch das Chloratom durch den Acetylrest ersetzt. Dagegen bildet sich das Diacetat, wenn Chlor-aceto-brenzcatechin längere Zeit mit Essigsäureanhydrid gekocht wird.[2]

Einfacher noch ist folgende Darstellungsweise. Chlor-aceto-brenzcatechin wird fein zerrieben und mit der doppelten Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid übergossen; dann fügt man etwas konzentrierte Schwefelsäure mit wenig Essigsäureanhydrid verdünnt hinzu. Unter starker Erwärmung tritt Lösung ein. Beim Erkalten kristallisiert das Diacetat aus, so dass die Masse erstarrt. Man lässt über Nacht stehen, saugt dann ab und fällt aus der Mutterlauge den Rest mit Wasser. Ausbeute: fast quantitativ.

Die Substanz kann aus wenig Eisessig umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 110—111°, (in der Literatur 95°).

1) Ber. 42, 4651 (1909).
2) Dzerzgowski, l. c.

ω-Chlor-aceto-brenzcatechin-diacetat u. Hexamethylentetramin.

$(CH_3\,COO)_2 . C_6\,H_3 . CO . CH_2[N_4(CH_2)_6] . Cl$

Man löst 2,7 g Chlor-aceto-brenzcatechin-diacetat in möglichst wenig Cloroform und gibt 1,6 g Hexamethylentetramin in 16 ccm Chloroform hinzu. Nach 12 Stunden sind etwa 1,4 g auskristallisiert, nach weiteren 24 Stunden noch 0,4 g. Die erste Kristallisation ist analysenrein. Schmelzpunkt 180°. Ausbeute nur 46% der Theorie.

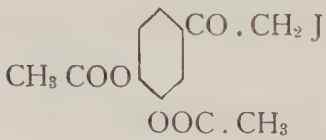
Analysen:

0,1352 g Subst. gaben 16,20 ccm N (20°; 766 mm).

0,1716 g Substanz brauchten 4,22 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung.

Berechnet für $C_{18}\,H_{23}\,O_5\,N_4\,Cl$:	Gefunden:
N = 13,64 %	13,82 %
Cl = 8,63 „	8,72 „

ω-Jod-aceto-brenzcatechin-diacetat.



Da die Chlorverbindung ganz unbefriedigende Ausbeuten an Additionsprodukt liefert, wird für präparative Zwecke besser die entsprechende Jodverbindung benutzt. Sie wird dargestellt, indem

man Diacetyl-chlor-aceto-brenzcatechin in möglichst wenig Aceton löst und etwas mehr als die berechnete Menge einer 15 %igen Lösung von Jodnatrium in Aceton hinzufügt. Es tritt sofort eine reichliche Abscheidung von Chlornatrium ein. Die Lösung bleibt bis zum nächsten Tage vor Licht geschützt stehen, wird dann zur Hälfte verdunstet und in Wasser eingegossen, dem etwas Natriumthiosulfat zugesetzt ist. Die Verbindung scheidet sich ölförmig ab, wird aber bald fest und kann aus etwa 50 %igem Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute quantitativ. Schmelzpunkt 110—111°.

Analyse:

0,2044 g Substanz gaben 0,1332 g AgJ.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{12}H_{11}O_5J$:	
35,07 % J	35,22 % J.

ω-Jod-aceto-brenzcatechin-diacetat u. Hexamethylentetramin.

$(CH_3 . COO)_2 . C_6H_3 . CO . CH_2[N_4(CH_2)_6]J$.

Es werden 36 g Diacetyl-jod-aceto-brenzcatechin in wenig Chloroform gelöst und mit 16 g Hexamethylentetramin in 160 ccm Chloroform versetzt. Nach kurzer Zeit bedecken sich die Wände des Kolbens mit glänzenden, zunächst gut ausgebildeten Kristallen. Dann nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit selbst bei starker Abkühlung so zu, dass ein ganz feines Kristallmehl ausfällt. Am nächsten Tage

ist der gesamte Kolbeninhalt zu einem festen Brei erstarrt, der sich nur schwer absaugen und auswaschen lässt. Die Substanz hält hartnäckig Spuren von Chloroform fest, die sich gelegentlich schon beim Lösen im Wasser durch den Geruch verraten und selbst in dem besonders sorgfältig mit Äther ausgewaschenen Analysenmaterial nachgewiesen werden konnten, als eine Probe mit Natriumsulfitlösung (zur Bindung des Formaldehyds) und einem Tropfen Anilin erwärmt wurde. Es trat hierbei deutlicher Isonitrilgeruch auf. Doch war die Verunreinigung in diesem Falle so gering, dass sie durch die Analyse nicht nachweisbar war.

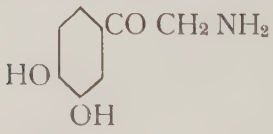
Die Substanz schmilzt bei 171°.

Analysen:

0,1244 g Subst. gaben 12,6 ccm N (23°; 754 mm).
0,2300 g Substanz gaben 0,1090 g AgJ.

Berechnet für $C_{18}H_{23}O_5N_4J$	Gefunden:
N = 11,16 %	11,34 %
J = 25,28 „	25,62 „

ω-Amino-aceto-brenzcatechin.



50 g Additionsprodukt aus Diacetyl-jod-acetobrenzcatechin und Hexamethylentetramin werden mit

einem kalten Gemisch von 30 ccm 38%iger Salzsäure und 250 ccm Alkohol übergossen. Man schüttelt zunächst gelegentlich um und lässt dann drei Tage stehen. Dabei wird sowohl der Hexamethylentetraminrest alkoholysiert, als auch die Acetoxy-Gruppen unter Bildung von Essigester aufgespalten; ein Tropfen der Lösung färbt sich. nach dem Abstumpfen der freien Säure durch Bicarbonat, mit Eisenchlorid smaragdgrün (Brenzcatechin-Reaktion). Man saugt vom ausgeschiedenen Chlorammonium ab, wäscht mit Alkohol nach und destilliert im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur soweit ab, dass sicher aller Methylendiäthyläther übergetrieben ist. Dann macht man die Lösung mit Ammoniak schwach alkalisch. Es entsteht sofort eine starke Ausscheidung von Amino-aceto-brenzcatechin, das sich als schwerer pulvriger Niederschlag zu Boden senkt. Man filtriert ab, wäscht mit Wasser gut aus und trocknet im Vakuum über Kaliumhydroxyd. Die Mutterlauge setzt bei längerem Stehen noch geringe Mengen der Base ab.

Ausbeute 10—13 g (60—75 % der Theorie).

Zur Reinigung löst man die Base in wenig verdünnter Salzsäure, entfärbt die Lösung mit Tierkohle, dunstet auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen ein und lässt kristallisieren. Das salzsaure Salz scheidet sich in glänzenden Blättchen ab, die, noch einmal aus wenig Wasser umkristallisiert, völlig weiss und analysenrein sind. Die wässrige Lösung gibt mit Spuren von Eisenchlorid eine intensiv smaragdgrüne Färbung, mit Ammoniak einen kör-

nigen schweren weissen Niederschlag, der sich in verdünnten Säuren leicht wieder löst. Auch in Ätzalkalien ist die Fällung löslich; aus dieser Lösung kann sie durch Zusatz von Ammoniumchlorid wieder abgeschieden werden.

Beim Erhitzen beginnt das Salz gegen 230 ° sich braun zu färben. Bei 252 ° schmilzt es unter Aufschäumen zu einer dunkelroten Flüssigkeit.

Analysen:

0,1330 g Substanz gaben 0,2298 g CO_2 und 0,0658 g H_2O.

0,1686 g Substanz gaben 10,7 ccm N (23 °; 753 mm).

0,1565 g Substanz gaben 0,1096 g Ag Cl.

Berechnet für $C_8H_{10}O_3NCl$:	Gefunden:
C = 47,16 %	47,12 %
H = 4,95 „	4,89 „
N = 6,88 „	7,10 „
Cl = 17,42 „	17,32 „

Aus dem reinen Salz kann durch Ammoniak die freie Base analysenrein abgeschieden werden. Sie bildet harte Kriställchen, die unter dem Mikroskop als derbe Nadeln erscheinen; beim Erhitzen über 200 ° zersetzen sie sich ohne zu schmelzen.

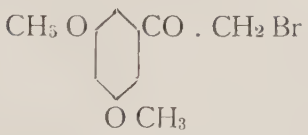
Analysen:

0,1187 g Substanz gaben 0,2504 g CO_2 und 0,0604 g H_2O.

0,1597 g Substanz gaben 11,8 ccm N (23 °; 755 mm).

Berechnet für $C_8 H_9 O_3 N$:	Gefunden:
C = 57,46 %	57,53 %
H = 5,43 „	5,69 „
N = 8,38 „	8,29 „

ω-Brom-aceto-veratron.



Zu einer Lösung von 9 g Acetoveratron[1] in 45 ccm Chloroform lässt man eine Mischung von 8 g Brom mit 20 ccm Chloroform langsam hinzufliessen. Zunächst dauert es einige Zeit, bis die Bromfarbe verschwindet. Später wird das zufliessende Brom momentan entfärbt. Zum Schluss nimmt die Lösung eine rotbraune Farbe an, obwohl kein freies Brom in ihr nachzuweisen ist. Das Reaktionsprodukt schüttelt man erst mit Wasser (dabei werden beide Schichten fast farblos), dann mit 2 prozentiger Sodalösung, trocknet mit Natriumsulfat, verdunstet das Chloroform fast völlig und lässt im Exsikkator stehen. Der Rückstand erstarrt langsam zu einer Kristallmasse, die man auf Ton streicht. Die Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther und Ligroin leicht löslich; zur Analyse wurde sie aus wenig Essigester umkristallisiert. Ausbeute etwa 80 % der Theorie. Schmelzpunkt 80—81 °.

1) Mannich, Arch. d. Pharm. 248, 137 (1910).

Analyse:

0,1508 g Substanz gaben 0,1100 g Ag Br.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{10} H_{11} O_3 Br$:	
30,87 % Br	31,04 % Br

ω-Brom-aceto-veratron und Hexamethylentetramin.

$(CH_3 O)_2 . C_6 H_3 . CO . CH_2 [N_4 (C_2 H_2)_6] Br.$

Man löst 10 g Brom-aceto-veratron in wenig Chloroform und fügt eine Lösung von 6 g Hexamethylentetramin in 60 ccm Chloroform hinzu. Am nächsten Tage ist der Kolbeninhalt zu einem schwach rosa gefärbten Brei von weichen, durch und durch verfilzten Nädelchen erstarrt. Man saugt ab, wäscht mit Chloroform und Äther und trocknet in der Kälte im Vakuum über Schwefelsäure. Ausbeute 10 g. Durch langsames Verdunsten der Mutterlauge im Vakuumexsikkator lassen sich weitere 5 g gewinnen. Das Produkt enthält 1 Mol. Kristallchloroform, das sich beim Erwärmen der wässerigen Lösung deutlich durch den Geruch verrät. Aus der festen Substanz ist das Kristallchloroform durch Erhitzen im Vakuum nicht völlig auszutreiben: der Gewichtsverlust betrug bei 100 ° im Vakuum nur 15,9 % (Theorie 23,02 % $CH Cl_3$). Bei 125—130 ° begann die Substanz sich deutlich zu zersetzen, als der Gewichtsverlust etwa 20 % betrug.

Analysen:

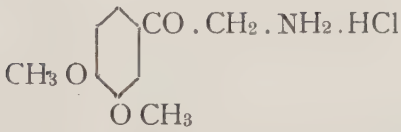
0,1850 g Substanz gaben 18,0 ccm N (19 °; 752 mm).

I. 0,1190 g Substanz brauchten 2,30 ccm n/10 Ag NO_3-Lösung.

II. 0,1957 g Substanz brauchten 3,80 ccm n/10 Ag NO_3-Lösung.

Berechnet für $C_{16}H_{23}O_3N_4Br\text{-}CHCl_3$:	Gefunden:
N = 10,81 %	11,07 %
Br = 15,42 „	I 15,46 „
	II 15,53 „

ω-Amino-aceto-veratron-chlorhydrat



10 g Additionsprodukt aus Brom-aceto-veratron und Hexamethylentetramin werden etwa 3 Stunden im Vakuum auf 100° erhitzt, um die Hauptmenge des Chloroforms zu entfernen, da das chloroformhaltige Produkt von der alkoholischen Salzsäure schwer angegriffen wird. Der Rückstand (ca. 8,5 g) wird mit einem Gemisch von 30 ccm Alkohol und 6 ccm 38 %iger Salzsäure übergossen, frisch gefälltes Chlorsilber (aus 4 g Silbernitrat) hinzugefügt, gelegentlich umgeschüttelt und drei Tage stehen gelassen. Man filtriert dann die Lösung, zieht das abfiltrierte Halogensilber, das stets beträchtliche Mengen des gebildeten Chlorhydrates enthält, mit Wasser aus und destilliert die vereinigten Lösungen im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand kocht man mit einem

Gemisch von zwei Teilen Alkohol und einem Teil Aceton aus (30—40 ccm); das Chlorhydrat des Aminoketons geht in Lösung, während Chlorammonium zurückbleibt. Ein Teil dieses Chlorhydrates kristallisiert beim Erkalten aus, der Rest kann aus der Mutterlauge durch Äther gefällt werden. Ausbeute 3—3,5 g. Das Salz wird in langen, glänzenden, weissen Nadeln erhalten, wenn man es warm in sehr wenig Wasser löst, etwas Alkohol und dann schnell Aceton bis zur eben bleibenden Trübung hinzufügt.

Die Substanz ist äusserst leicht löslich in warmem Wasser, leicht in kaltem, ziemlich leicht in Alkohol, schwer, aber doch merklich, in Aceton. Schmelzpunkt 221°.

Analysen:

0,1366 g Substanz gaben 0,2596 g CO_2 und 0,0790 g H_2O.

0,1386 g Substanz gaben 7,6 ccm N (20°; 755 mm).

0,1262 g Substanz brauchten 5,55 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung.

Ferner wurde eine Metboxylbestimmung nach Zeisel ausgeführt:

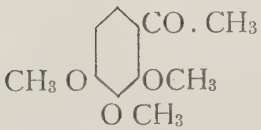
0,1861 g Substanz gaben 0,3645 g AgJ.

Berechnet für $C_{10}H_{14}O_3NCl$:	Gefunden:
C = 51,82%	51,82%
H = 6,09 „	6,45 „
N = 6,05 „	6,25 „
Cl = 15,31 „	15,59 „
OCH_3 = 25,90 „	26,80 „ .

Die konzentrierte wässrige Lösung des Salzes färbte sich auf Zusatz von Ammoniak sofort rosa, blieb aber zunächst völlig klar. Am nächsten Tage hatte sich eine braunrote Kristallmasse abgeschieden, vermutlich hat sich das Tetramethoxy-diphenyl-dihydro-pyrazin gebildet.

Obwohl die Substanz in ihren Eigenschaften wesentlich von denen abweicht, die A. Pictet und A. Gams[1] für das von ihnen auf anderem Wege erhaltene ω-Amino-aceto-veratron-chlorhydrat angeben, so ist doch nicht daran zu zweifeln, dass der hier beschriebene Körper das salzsaure Salz des ω-Amino-aceto-veratrons ist. Eine weitere Stütze für diese Ansicht ergibt sich daraus, dass beim Erhitzen mit starker Salzsäure in guter Ausbeute ω-Amino-aceto-brenzcatechin-chlorhydrat entsteht, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte.

Aceto-pyrogallol-trimethyläther.



Die Verbindung konnte auf zwei Wegen erhalten werden: indem Pyrogalloltrimethyläter mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid kondensiert oder in-

1) Ber. 42, 2934 (1909).

dem Aceto-pyragallol methyliert wurde. Beide Methoden gaben etwa die gleiche Ausbeute.

I. 6,3 g Pyrogallol-trimethyläther werden in 16 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst, 3,6 g Acetylchlorid hinzugefügt und 5,1 g fein zerriebenes Aluminiumchlorid eingetragen. Wird das Gemisch auf dem Wasserbade erwärmt, so geht das Aluminiumchlorid zunächst in Lösung; allmählich scheidet sich das Reaktionsprodukt als zähe, rote Masse an der Gefässwand ab und wird dann so fest, dass man die darüber stehende Flüssigkeit abgiessen kann. Man zerlegt die Verbindung durch Zugabe von Eis, spült in einen Scheidetrichter, äthert aus, wäscht den Äther mit verdünnter Natronlauge, trocknet mit Natriumsulfat, verdunstet den Äther und destilliert den Rückstand im Vakuum. Bei 12 mm Druck geht die Hauptmenge zwischen 155 und 165° als schwachgelbes Öl über. Ausbeute ca. 4 g.

II. 16 g Aceto-pyrogallol[1] werden in 35 ccm 50%iger Kalilauge gelöst und 31 ccm Dimethylsulfat in kleinen Portionen unter kräftigem Schütteln hinzugegeben. Das sich ausscheidende Öl wird mit Äther aufgenommen, getrocknet und im Vakuum destilliert. Bei 12 mm Druck geht fast alles bei 165° über.

Beim Einstellen in eine Kältemischung erstarrte der Trimethyläther zu einer strahlig-kristallinischen Masse; ein Teil derselben wurde durch Aufstreichen auf Ton von dem anhaftenden Öl befreit. Es hinter-

1) Nencki und Sieber, Journ. pr. Chem. (2) 23, 147, 538 (1881).

blieben weisse, weiche Blättchen, die bei 14—15° schmolzen.

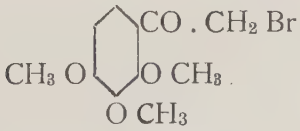
Analyse:

0,1673 g Substanz gaben 0,3844 g CO_2 und 0,1018 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{14}O_4$:	Gefunden:
C = 62,82 %	62,66 %
H = 6,71 „	6,81 „

Ein verhältnismässig grosser Teil des Aceto-pyrogallols wird nur unvollkommen methyliert. Er scheidet sich allmählich ab, wenn man die abgetrennte wässrige Lösung ansäuert; er kann abgesaugt und in konzentrierterer Lösung weiter methyliert werden.

Brom-aceto-pyrogallol-trimethyläther.



Ein Versuch, den Aceto-pyrogallol-trimethyläther ebenso wie das Aceto-veratron in Chloroformlösung zu bromieren, ergab, dass ein grösserer Teil der Substanz alkalilöslich wurde; offenbar hatte der nascierende Bromwasserstoff Methoxylgruppen aufgespalten. Bessere Resultate erhielt man nach folgender Arbeitsweise, bei welcher der entstehende Bromwasserstoff sofort gebunden wird.

3 g wasserfreies Natriumacetat werden in 20 ccm Eisessig gelöst, 7 g Aceto-pyrogallol-trimethyläther

hinzugegeben und die Mischung langsam mit einer Lösung von 5,3 g Brom in 3 ccm Eisessig versetzt. Wird nun schwach auf dem Wasserbade erwärmt, so scheidet sich bald eine reichliche Menge Bromnatrium aus. Man schüttet dann in 100 ccm Wasser, lässt das ausgeschiedene Öl im Scheidetrichter ab, schüttelt die Flüssigkeit zweimal mit wenig Chloroform aus und wäscht die vereinigten Lösungen mit verdünnter Natronlauge. Dann wird das Chloroform mit Na_2SO_4 getrocknet, verdunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 13 mm Druck geht alles zwischen 174 und 176° als dickflüssiges gelbes Öl über, das tagelang flüssig bleiben kann, bevor es erstarrt. Verfügt man erst über Impfmaterial, so kann man das Öl momentan zur Kristallisation bringen.

Der Körper ist in allen organischen Lösungsmitteln, ausser Petroläther und Ligroin, leicht löslich; aus Äther kann er in weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 50—51° erhalten werden.

Analyse:

0,1710 g Substanz gaben 0,1105 g Ag Br.

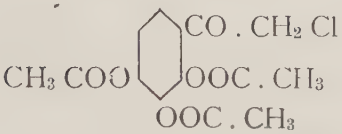
Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_{13}O_4Br$:	
27,67 % Br	27,50 % Be.

Der Körper gibt mit Hexamethylentetramin in Chloroformlösung bei 14 tägigem Stehen *kein* Additionsprodukt. Wenn man nach dieser Zeit die Lösung verdunstet, so lässt sich aus dem Rückstand mit Äther der Bromkörper unverändert ausziehen, während Hexamethylentetramin zurückbleibt.

Bei zweistündigem Kochen mit alkoholischer Kaliumacetatlösung bildeten sich nur Spuren von Bromkalium. Die Substanz konnte unverändert zurückgewonnen werden.

Dieses Verhalten lässt es möglich erscheinen, dass das Bromatom nicht in der Seitenkette, sondern im Kern sitzt. Dagegen spricht freilich, dass das Brom durch Kochen mit alkoholischem Kali leicht abgespalten wird und mit einer Lösung von Jodnatrium in Aceton unter Abscheidung von Natriumbromid momentan reagiert.

ω-Chlor-aceto-pyrogallol-triacetat.



Fein zerriebenes Chlor-aceto-pyrogallol[1] wird mit der dreifachen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid übergossen und die Acetylierung durch Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure eingeleitet. Unter starker Erwärmung tritt Lösung ein. Nach dem Erkalten zersetzt man das überschüssige Anhydrid unter guter Kühlung und giesst dann die Flüssigkeit in viel Eiswasser; dabei entsteht eine Emulsion, die bald einen zähen, allmählich kristallinisch erstarrenden Kuchen absetzt, während sich aus der Flüssigkeit ein grosser Teil des Reaktions-

1) Feuerstein und Brass, Ber. 37, 818 (1904).

produktes fein kristallinisch ausscheidet. Man saugt ab, zerreibt den Kuchen im Mörser mit etwas Flüssigkeit zu einem feinen Brei, spült diesen ebenfalls auf die Nutsche, wäscht mit Wasser gründlich aus und trocknet auf Ton. Zur Analyse kann die Substanz aus wenig Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute quantitativ. Schmelzpunkt 100—101 °.

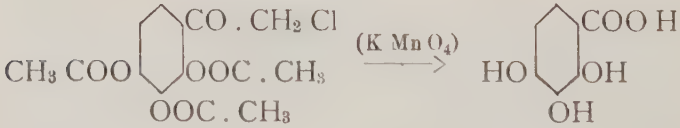
Analysen:

0,1736 g Substanz gaben 0,3236 g CO_2 und 0,0645 g H_2O.

0,1372 g Substanz gaben 0,0582 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{14}H_{13}O_7Cl$	Gefunden:
C = 51,11 %	51,13 %
H = 3,99 „	4,18 „
Cl = 10,79 „	10,49 „

Pyrogallol-carbonsäure aus Chlor-aceto-pyrogallol-triacetat.



Die Stellung 1, 2, 3, 4 der Substituenten im Chlor-aceto-pyrogallol ist nicht ganz sicher. Nencki[1] hat vergeblich versucht, durch Oxydation von Chlor-aceto-pyrogallol einen direkten Beweis für die Struktur dieses Körpers zu erbringen.

1) Ber. 27, 2737 (1894).

Wenn man indessen das Triacetat mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung oxydiert, so gelingt es, in geringer Menge eine Säure zu isolieren, die zweifellos ein Derivat der Pyrogallolcarbonsäure (1, 2, 3, 4) ist.

2 g Chlor-aceto-pyrogallol-triacetat wurden in 20 ccm Aceton gelöst und unter gutem Schütteln 2 g staubfein gepulvertes Kaliumpermanganat in kleinen Portionen eingetragen. Mit der Zugabe von neuen Mengen wurde stets gewartet, bis die Flüssigkeit wieder farblos geworden war. Der ausgeschiedene braune Schlamm wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und dann mit Wasser ausgekocht. Die wässrige Lösung schied nach dem Ansäurern mit Salzsäure langsam schwach gelb-rot gefärbte Flocken ab, die abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und aus stark verdünntem Alkohol umkristallisiert wurden. Ausbeute 0,4 g. Schmelzpunkt 158°.

Aus dem Aceton konnte etwa 0,7 g unangegriffenes Triacetat zurückgewonnen werden.

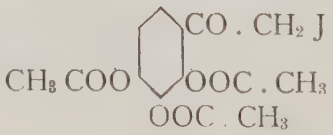
Die Säure ist in organischen Lösungsmitteln, ausser Petroläther und Ligroin, leicht löslich. Sie enthält anscheinend freie Phenol-hydroxyle, denn ihre alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid intensiv violett und eine Lösung ihres Natriumsalzes reduziert kalte neutrale Silbernitratlösung. Bei der geringen Substanzmenge, die zur Verfügung stand, wurde die Säure nicht analysiert, sondern dazu benutzt, die noch vorhandenen Acetylgruppen aufzuspalten.

0,15 g Säure wurden in Alkohol gelöst, einige Tropfen 38 prozentige Salzsäure hinzugefügt und die Lösung 5 Minuten unter Rückfluss gekocht; dabei trat deutlich der Geruch des Essigesters auf. Dann wurde die Lösung verdunstet und der Rückstand mit wenig, verdünnter, warmer Salzsäure aufgenommen. Beim Erkalten der Lösung schieden sich schwach gelbliche Nädelchen aus, die aus sehr wenig Wasser umkristallisiert werden konnten. Die Substanz erwies sich als identisch mit käuflicher Pyrogallol-carbonsäure (1, 2, 3, 4) (Kahlbaum). Beide Säuren und ihr Gemisch begannen gegen 160° sich zu zersetzen, sodass sie das Schmelzpunktröhrchen mit undurchsichtigen weissen Dämpfen füllten, um dann gegen 200° zu schmelzen. Beide färbten sich mit Eisenchlorid in verdünnter Lösung grün, in konzentrierterer braun (Gallussäure blau), mit Barytwasser zunächst blau, allmählich braun-violett (Gallussäure farblos) in konzentrierter Schwefelsäure mit Spuren von Salpetersäure violett (Gallussäure braun).

Chlor-aceto-pyrogallol-triacetat und Hexamethylentetramin.

Die beiden Substanzen gaben in Chloroformlösung auch bei langem Stehen keine kristallinische Ausscheidung eines Additionsproduktes.

ω-Jod-aceto-pyrogallol-triacetat.



Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt, indem man Chlor-aceto-pyrygallol-triacetat mit einer Lösung von Jodnatrium in Aceton umsetzt und nach 24 Stunden in Wasser giesst. Die unreine Verbindung ist in allen organischen Solventien ausser Petroläther und Ligroin äusserst leicht löslich; ihre Reinigung gelingt am besten, indem man ihre Lösung in wenig warmem Essigester bis zur grade bleibenden Trübung mit Petroläther versetzt. Es kristallisieren zu Drusen vereinigte Nadeln, die bei Wiederholung dieser Behandlung analysenrein werden. Aus der Mutterlauge fällt auf weiteren Petrolätherzusatz noch einiges aus. Ausbeute nahezu quantitativ. Schmelzpunkt 139—140°.

Analyse:

0,1300 g Substanz gaben 0,0720 g Ag J.

Berechnet für $C_{14} H_{13} O_7 J$:	Gefunden:
$J = 30{,}09\,\%$	$29{,}94\,\%$.

ω-Jod-aceto-pyrogallol-triacetat und Hexamethylentetramin.

$(CH_3 . COO)_3 C_6 H_2 . CO . CH_2[N_4 (CH_2)_6] J$.

Wenn man Triacetyl-jod-aceto-pyrogallol in Chloroform löst und mit einer Lösung von Hexamethylentetramin in gewöhnlichem Chloroform längere Zeit stehen lässt oder einige Minuten kocht, so scheidet sich eine schmierige, machmal von einzelnen Kristallen durchsetzte Masse ab. Durch Anreiben mit Alkohol kann daraus in schlechter Ausbeute ein

kristallisiertes Produkt erhalten werden, das sich jedoch als unreines Hexamethylentetramin-Jodhydrat erweist (gefunden 43,7 % J, berechnet 47,4 % J).

Bessere Resultate erhält man, wenn man wasser- und alkoholfreies Chloroform verwendet.

20 g Jod-aceto-pyrogallol-triacetat werden in einem Rundkolben von etwa 150 ccm mit einer Lösung von 8 g Hexamethylentetramin in 80 ccm trockenem Chloroform übergossen, der Kolben mit einem Kühlrohr versehen und sofort auf ein siedendes Wasserbad gebracht. Es entsteht eine schwach gelb gefärbte, etwas harzige Ausscheidung, die fest an der Kolbenwandung haftet. Nach einer Viertelstunde ist die Reaktion beendet. Man giesst dann die Flüssigkeit aus dem Kolben, spült ihn mit Chloroform und Äther aus, evakuiert ihn und senkt ihn dabei in ein Wasserbad von etwa 50°. Nach einer halben Stunde ist das Reaktionsprodukt so hart geworden, dass es sich gut aus den Kolben herauskratzen und im Mörser zerreiben lässt. Es bildet dann ein etwas klebriges, gelbliches Pulver und gibt annähernd stimmende Analysenzahlen. Schmelzpunkt 130°.

Analysen:

0,1506 g Substanz gaben 13,9 ccm N (18 °, 763 mm).

0,1700 g Substanz brauchten 3 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung.

Berechnet für $C_{20}H_{25}O_7N_4J$:	Gefunden:
N = 10,00 %	10,70 %
J = 21,67 „	22,41 „

Hieraus ergibt sich, dass das Jod-aceto-pyrogallol-triacetat zwar noch ein Additionsprodukt mit Hexamethylentetramin gibt, aber keineswegs in der glatten Weise, wie bei anderen α-Halogenketonen beobachtet. Versuche durch Zerlegung des Additionsproduktes, das Amino-aceto-pyrogallol zu gewinnen, blieben erfolglos.

Chlor-aceton und Hexamethylentetramin.

$CH_3 . CO . CH_2 [N_4 (CH_2)_6] Cl.$

Man löst 16 g Hexamethylentetramin in 160 ccm Chloroform und fügt 9 g Chloraceton hinzu. Am nächsten Tage sind etwa 3,5 g Additionsprodukt in Form von langen weissen, seidig glänzenden Nadeln auskristallisiert. Aus der Mutterlauge kommen in weiteren drei Tagen noch etwa 9 g weniger reines Produkt heraus; der Rest verschmiert. Schmelzpunkt 122 °.

Analysen:

0,1716 g Substanz gaben 36,8 ccm N (20 °; 745 mm).

0,1726 g Substanz gaben 0,1048 g Ag Cl.

Berechnet für $C_9 H_{17} ON_4 Cl$:	Gefunden:
N = 24,08 %	24,06 %
Cl = 15,24 „	15,01 „

Jod-aceton und Hexamethylentetramin.

$CH_3 . CO . CH_2 [N_4 (CH_2)_6] . J.$

Zu einer Lösung von 16 g Hexamethylentetramin in 160 ccm Chloroform gibt man 18 g Jodaceton (nach Scholl und Matthaiopoulos[1] dargestellt). Die Reaktion beginnt sehr bald; etwa nach 20 Minuten bedecken sich die Wände des Kolbens mit glänzenden farblosen Kriställchen und nach 12 Stunden ist das ganze zu einem Kristallbrei erstarrt. Ausbeute quantitativ (30 g), Schmelzpunkt 146 °.

Analysen:

0,1248 g Substanz gaben 19,7 ccm N (22 °; 755 mm).

0,1680 g Substanz gaben 0,1240 g Ag J.

Berechnet	Gefunden:
für $C_9 H_{17} ON_4 J$:	
N = 17,69 %	17,81 %
J = 40,08 „	39,90 „

1) Ber. 29 1557 (1896).

Lebenslauf.

Ich, Friedrich L. Hahn, ev. Konfession, wurde am 19. Oktober 1888 zu Öls in Schlesien als Sohn des Amtsgerichtsrats Julius Hahn und seiner Ehefrau Amalie, geb. Hahn, geboren. Im Herbst 1894 kam ich mit meinen Eltern nach Berlin und besuchte hier von Ostern 1895 ab das Königl. Luisen-Gymnasium. Ostern 1907 verliess ich es mit dem Zeugnis der Reife und wurde an der Universität Berlin immatrikuliert. Ich studierte zunächt Mathematik und Naturwissenschaften, ging aber bald zum speziellen Studium der Chemie über, arbeitete praktisch im 1. Chemischen Institut und bestand dort das Verbandsexamen. Darauf wurde ich Privatassistent bei Herrn Professor Dr. Mannich und fertigte unter seiner Leitung im Pharmazeutischen Institut meine Promotionsarbeit an. Am 19. Januar 1911 bestand ich die Promotionsprüfung.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten Dr. Dr. Dessoir, E. Fischer, Gabriel, Lehmann-Filhés, Liebisch, Nernst, Riehl, Rubens, E. Schmidt, Thoms, Wichelhaus, v. Wilamowitz-Moellendorf.

Ich beteiligte mich an praktischen Arbeiten unter der Leitung der Professoren Dr. Dr. E. Fischer, Blasius, Wehnelt.

Vorstehende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin angefertigt.

Herrn Professor Dr. H. Thoms sage ich für das rege Interesse, das er mir während der Ausführung meiner Arbeit entgegengebracht hat, meinen besten Dank.

Zu ganz besonderem Danke bin ich Herrn Professor Dr. C. Mannich verpflichtet, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben und ihre Ausführung durch seine wertvollen Ratschläge unterstützt und gefördert hat.